



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationale Klassifikation: C 07 c 127/16
C 07 d 49/34
C 07 d 51/28

Gesuchsnummer: 6014/65
(Teilgesuch ab 10533/61)
Anmeldungsdatum: 11. September 1961, 19 Uhr

Patent erteilt: 15. Oktober 1969
Patentschrift veröffentlicht: 28. November 1969

C

HAUPTPATENT

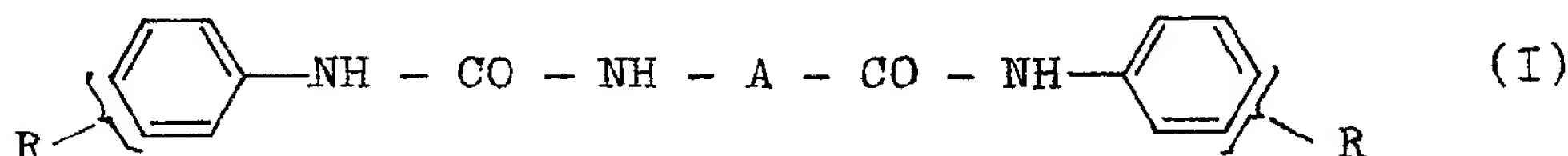
Dr. A. Wander AG, Bern

Verfahren zur Herstellung neuer mehrbasischer Verbindungen

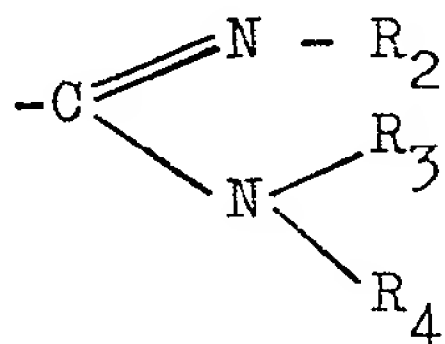
Dr. Chem. Rudolf Hirt, Muri b. Bern, und Dr. Chem. Rudolf Fischer, Kehrsatz, sind als Erfinder genannt worden

1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer mehrbasischer Verbindungen der Formel:

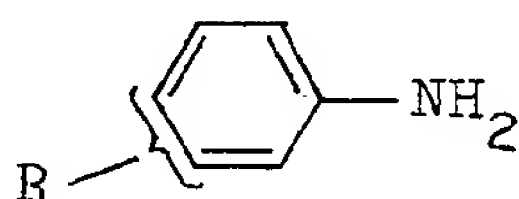


oder von Salzen davon. In Formel I bedeutet A Phenylen, R_1 -substituiertes Phenylen, Phenylenamino oder R_1 -substituiertes Phenylenamino. R_1 ist Halogen, Amino, Nitro, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acylamino oder Aminocarbonyl. Die Reste R sind direkt oder über das Zwischenglied -NH- mit dem Kern verknüpfte basische Gruppen der Formel:



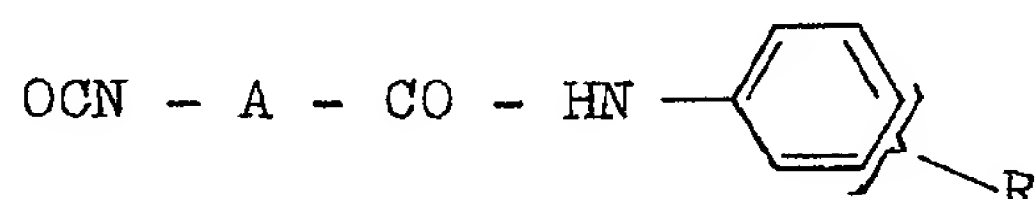
worin R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkoxyalkylgruppen oder gerade oder verzweigte Alkylgruppen mit höchstens 7 C-Atomen bedeuten, oder zusammen eine Di- oder Trimethylen-Gruppe bilden, worin einzelne Wasserstoffatome durch Alkylgruppen mit zusammen höchstens 6 C-Atomen ersetzt sein können, und R_4 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit höchstens 6 C-Atomen bedeutet.

Die gewünschten Verbindungen werden erhalten, wenn man ein Amin der Formel:



2

worin R die genannte Bedeutung hat, mit einem Isocyanat der Formel:



worin R und A die genannte Bedeutung haben, umgesetzt.

Die Umsetzung zwischen Amin und Isocyanat, bei welcher anstatt vom freien Amin auch von einem Salz oder einem reaktionsfähigen Derivat ausgegangen werden kann, wird zweckmässig in einem Lösungsmittel, zum Beispiel Dimethylformamid oder Pyridin, bei Temperaturen zwischen etwa 15 und 250 °C durchgeführt.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin A Phenylenamino oder R_1 -substituiertes Phenylen amino bedeutet, wird die Reaktion zweckmässig so durchgeführt, dass man das Amin der Formel II direkt mit einem Diisocyanat der Formel:

Tabelle 1


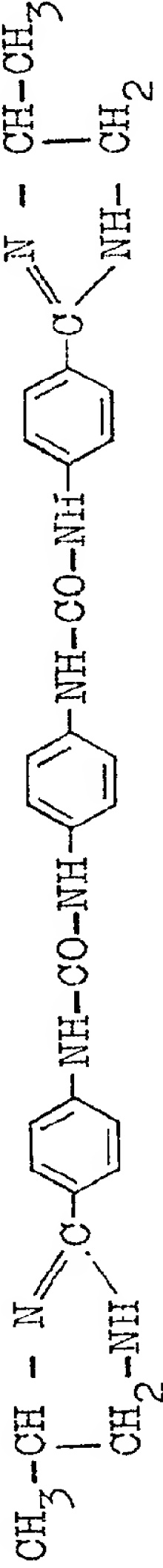
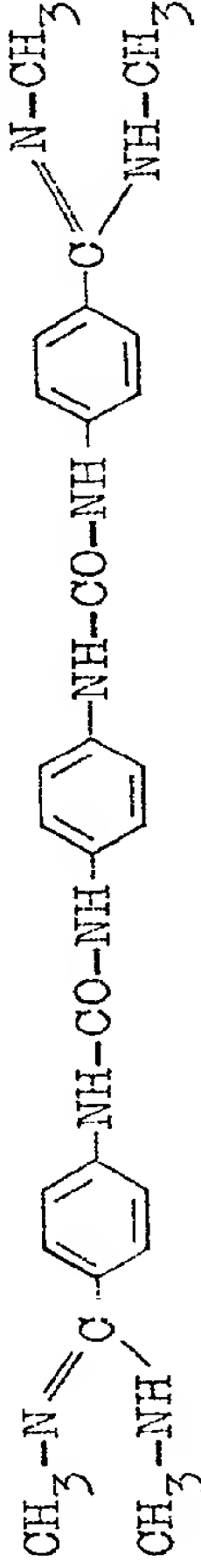
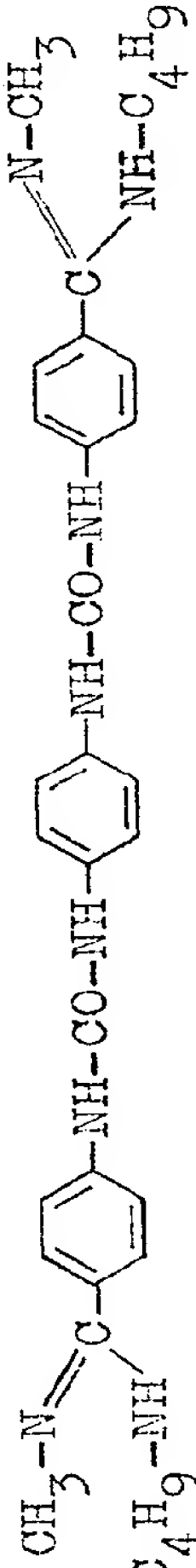
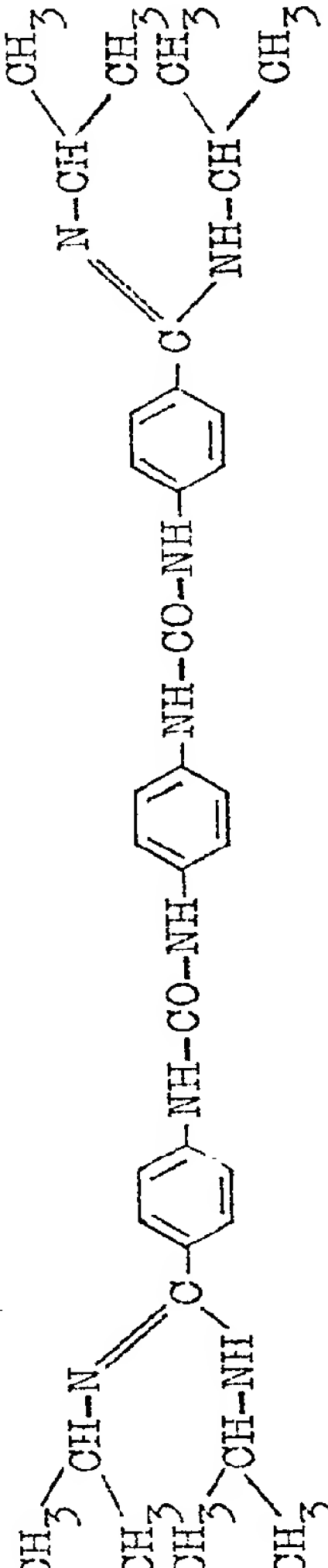
Bei- spiel	P r o d u k t	Smp. * unter Zersetzung
3	$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{N} \\ \text{Im} = \text{C} - \\ \text{CH}_2 - \text{NH} \end{array} \right)$ 	Dihydrochlorid 362 °C *
4		Dihydrochlorid 290 °C *
5		Dihydrochlorid > 300 °C *
6		Dihydrochlorid 295 °C *
7		Dihydrochlorid 245 °C *

Tabelle I (Fortsetzung)

15		Dihydrochlorid 255°C
16		Dihydrochlorid 320-330°C *
17		Dihydrochlorid 295°C *
18		Dihydrochlorid 255°C *
19		Dihydrochlorid 292°C *
20		Dihydrochlorid 290°C *
21		Dihydrochlorid 352°C *

Tabelle I (Fortsetzung)

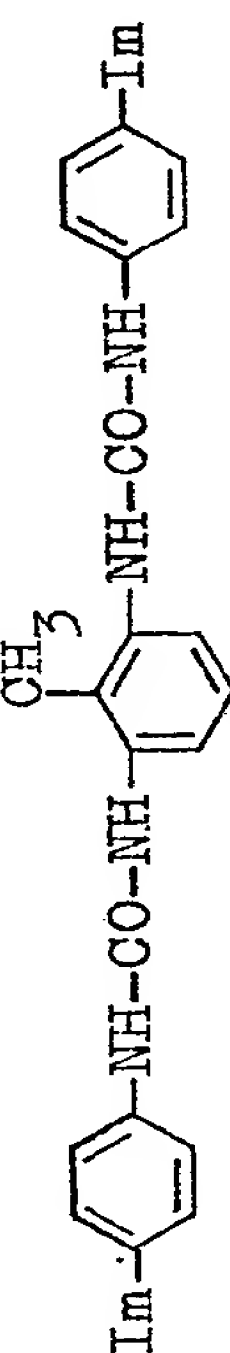
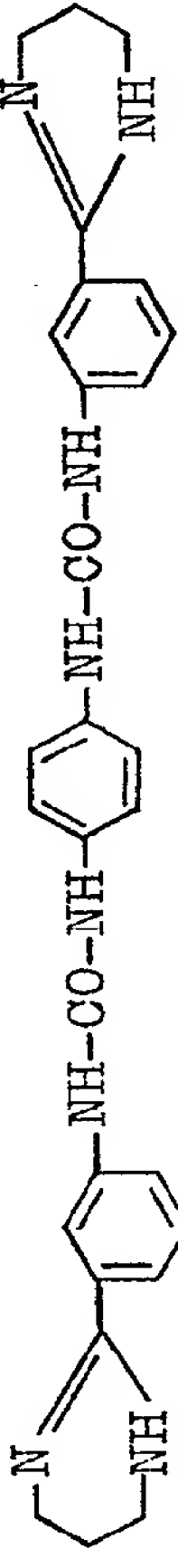
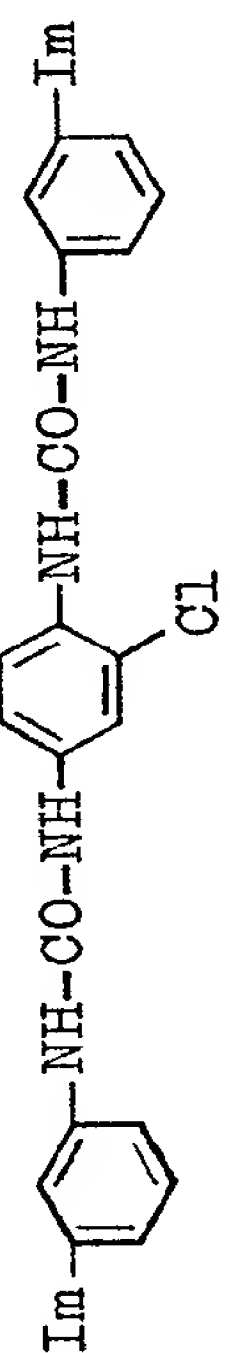
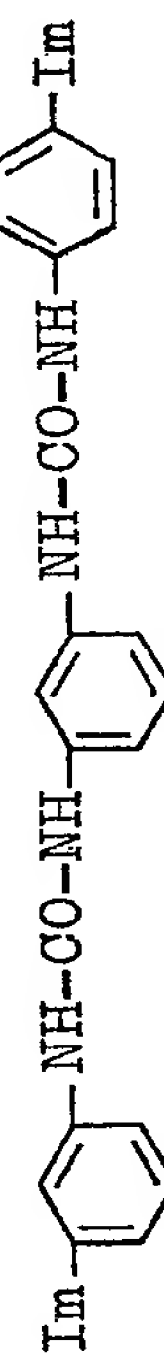
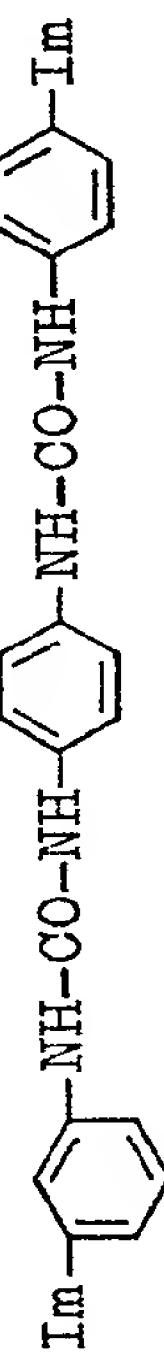
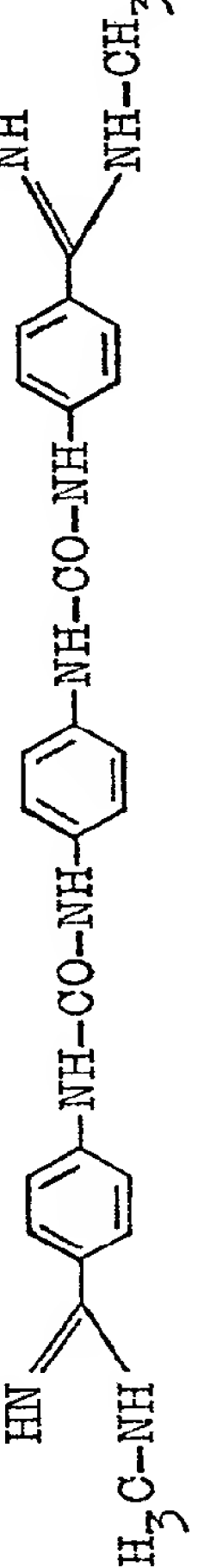
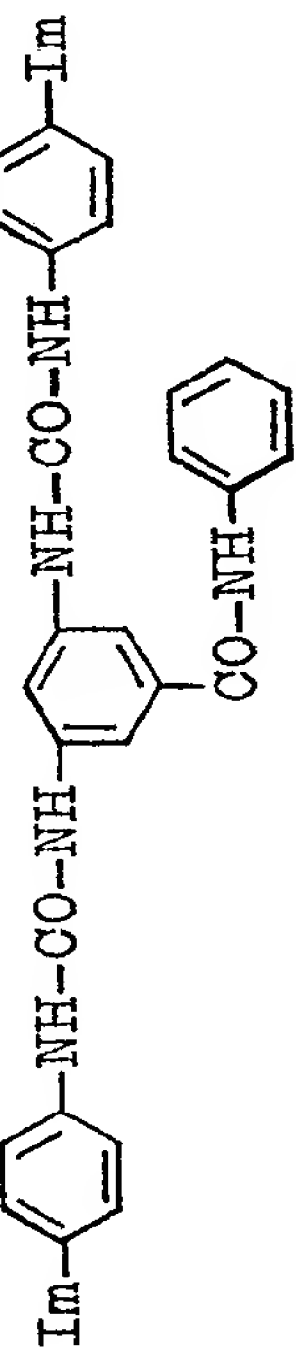
22		Dihydrochlorid 280 °C *
23		Dihydrochlorid 295 °C *
24		Dihydrochlorid 245 °C *
25		Dihydrochlorid 255 °C *
26		Dihydrochlorid 268 °C
27		Dihydrochlorid 310 °C *
28		Dihydrochlorid 284 °C *

Tabelle I (Fortsetzung)

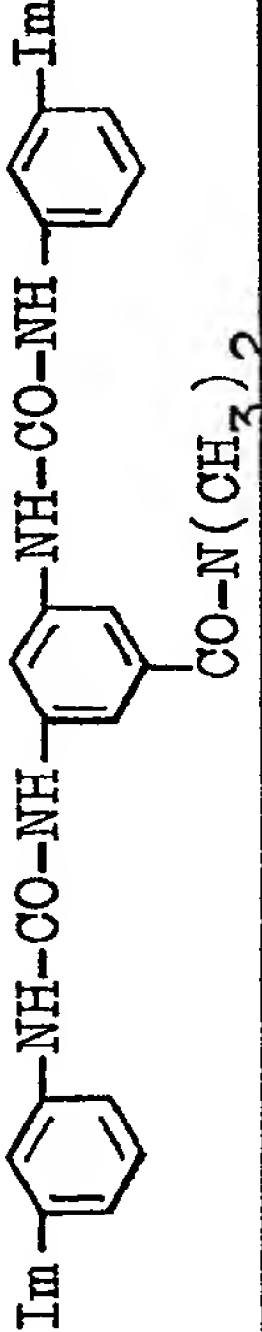
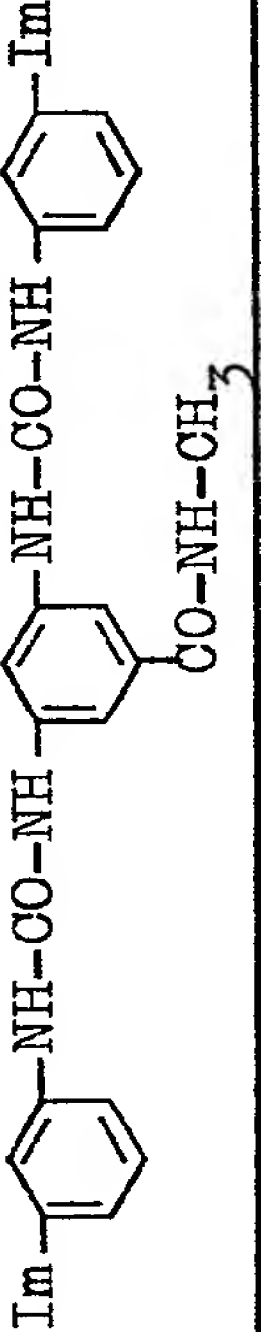
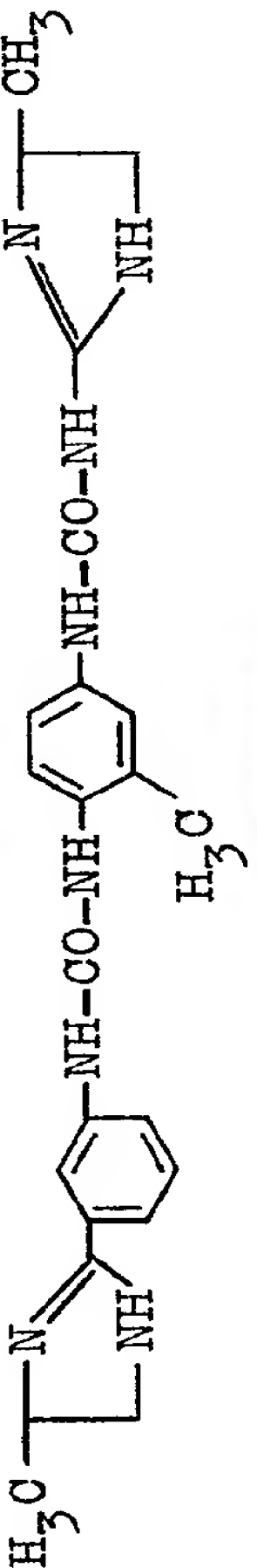
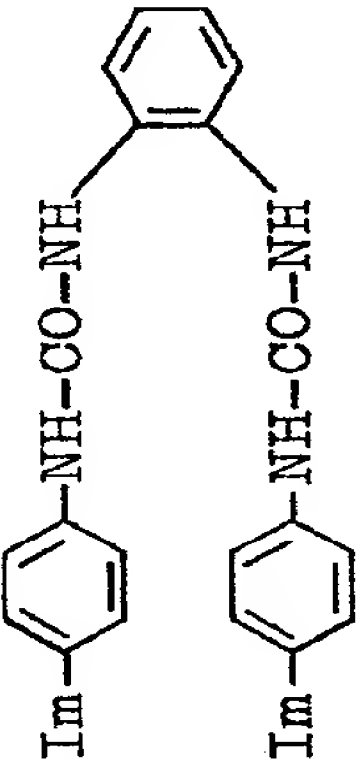
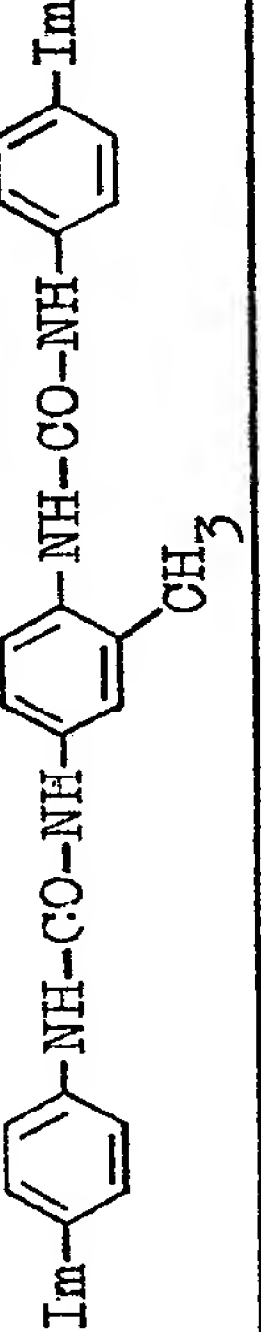
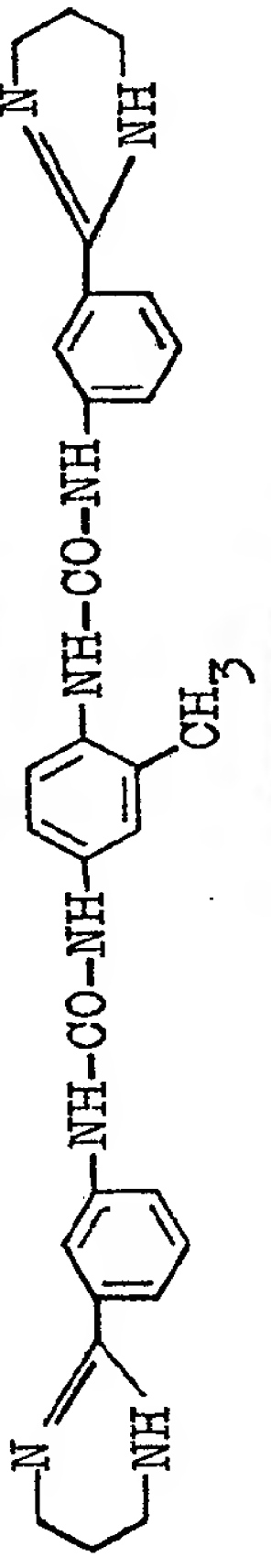
29		Dihydrochlorid 265°C *
30		Dihydrochlorid 265°C *
31		Dihydrochlorid 245°C
32		Dihydrochlorid 370°C
33		Dihydrochlorid 265°C
34		Dihydrochlorid 280°C

Tabelle I (Fortsetzung)

35		Dihydrochlorid 285 °C
36		Dihydrochlorid 280 °C *
37		Dihydrochlorid 335 °C *
38		Dihydrochlorid 310 °C *
39		Dihydrochlorid 295 °C *
40		Dihydrochlorid 280 °C *

Tabelle I (Fortsetzung)

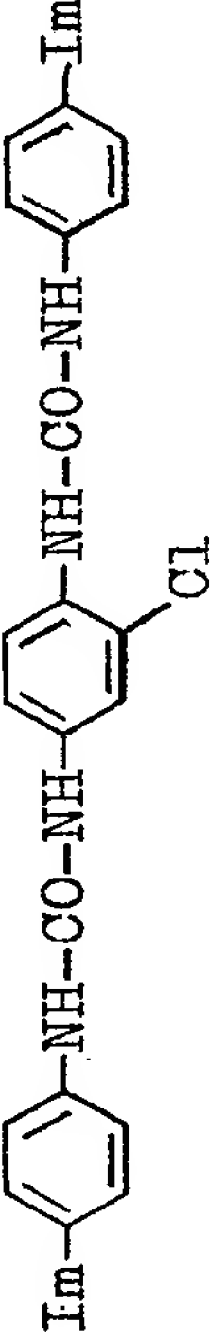

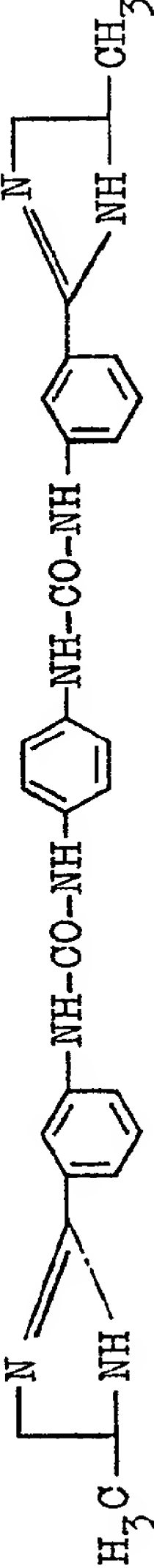
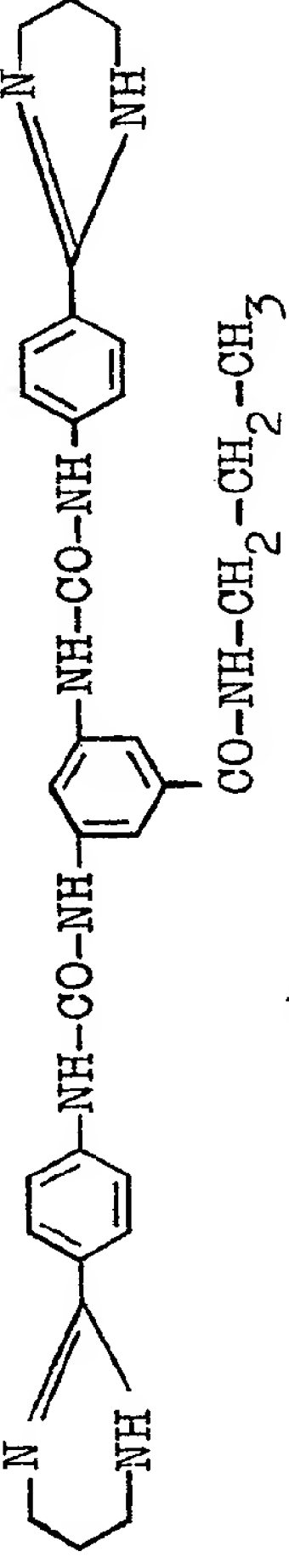
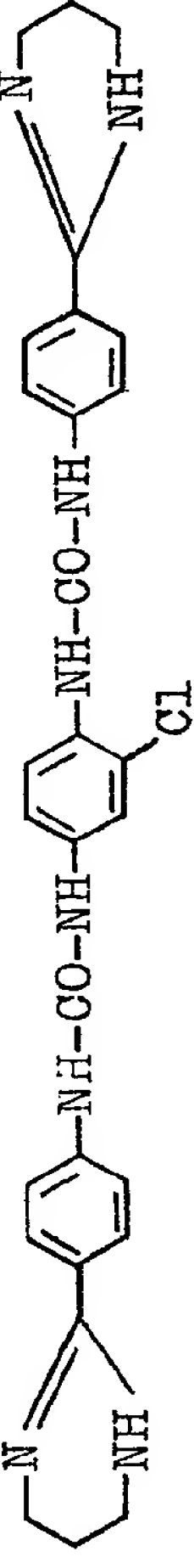
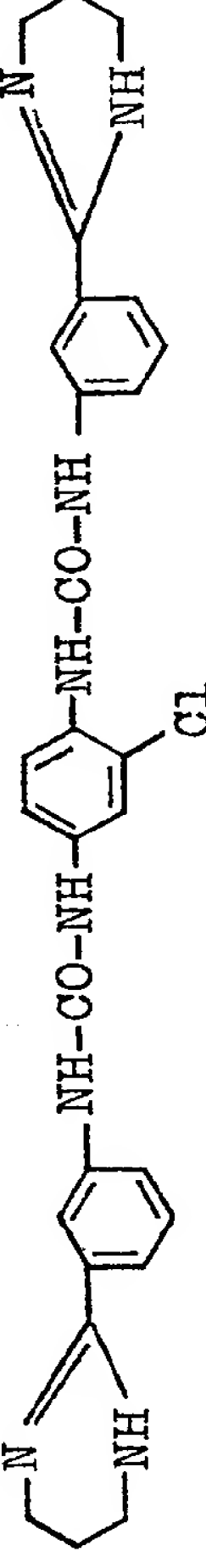
41		Dihydrochlorid 300 °C *
42		Dihydrochlorid 330 °C *
43		Dihydrochlorid 255 °C *
44		Dihydrochlorid 300 °C *
45		Dihydrochlorid 354 °C *
46		Dihydrochlorid 328 °C *

Tabelle I (Fortsetzung)

47		Dihydrochlorid 295 °C
48		Dihydrochlorid 270 °C *
49		Dihydrochlorid 320 °C *
50		Dihydrochlorid 230 °C *
51		Dihydrochlorid 280 °C *
52		Dihydrochlorid 260 °C *
53		Dihydrochlorid 300 °C *

Tabelle I (Fortsetzung)

54		Dihydrochlorid 330 °C
55		Dihydrochlorid 300 °C *
56		Dihydrochlorid > 340 °C *

In der folgenden Tabelle II sind Angaben über die tuberkulostatische bzw. cancerostatische Wirkung erfindungsgemäss erhältlicher Produkte zusammengestellt.

Die tuberkulostatische Wirkung wurde in vitro bestimmt durch Messung der niedrigsten molaren Konzentration (Molekulargewicht in mg/ml) des Wirkstoffes, welche eben noch das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* zu hemmen vermag. Die in der zweiten Kolonne angegebenen Werte entsprechen dem negativen Logarithmus dieser geringsten molaren Hemmungskonzentration.

Die cancerostatische Wirkung wurde an Mäusen bestimmt, in welchen künstlich verschiedene Krebsarten hervorgerufen worden waren.

Bei leukämisch gemachten Mäusen (Leukämie

1210*) wurde die Überlebenszeit der mit einem erfindungsgemäss erhaltenen Produkt behandelten Tiere gegenüber unbehandelten Kontrolltieren bestimmt, wobei die durchschnittliche Überlebenszeit der Kontrollen zu 100 % gesetzt wurde. Zum Beispiel bedeutet eine mit der angegebenen Dosis erreichte Überlebenszeit von 200 %, dass die behandelten Leukämie-Tiere doppelt so lang überlebten wie die unbehandelten.

An soliden Tumoren, deren Typus in der dritten Kolonne von rechts angegeben ist, wurden Adenocarcinom 755* (= Ca), Ehrlich Ascites* (= EA) und Sarcom 180* (= Sa) untersucht. Hier wurde das Gewicht der Tumoren von mit erfindungsgemäss erhaltenen Produkten behandelten Tieren mit dem Tumorgewicht von unbehandelten Tieren verglichen, wobei letzteres zu 100 % gesetzt wurde. Eine in der Kolonne rechts angegebene Gewichtsreduktion auf z. B. 27 % bedeutet also, dass das Gewicht der Tumoren behandelter Mäuse lediglich 27 % desjenigen bei den Kontrollen ausmachte.

* Die Angaben beziehen sich auf das beim CCNSC benützte Klassierungssystem

Tabelle II

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung				
		Leukämie		Typus	Solide Krebsarten	
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Ueberlebens- zeit %			Dosis i.p. mg/kg/Tag
1	4,3	165	196			
2	6,1					
3	6,4					
4	6,3					
6	6,5					
8				Sa	125	62
9		330	360			
10	5,8	74	280			
12		25	160			
14	5,0	60	216			
15	5,6					
16	5,6	60	218			
17	5,9	15	245			
18	6,2	480	192			
19	4,7	60	250			

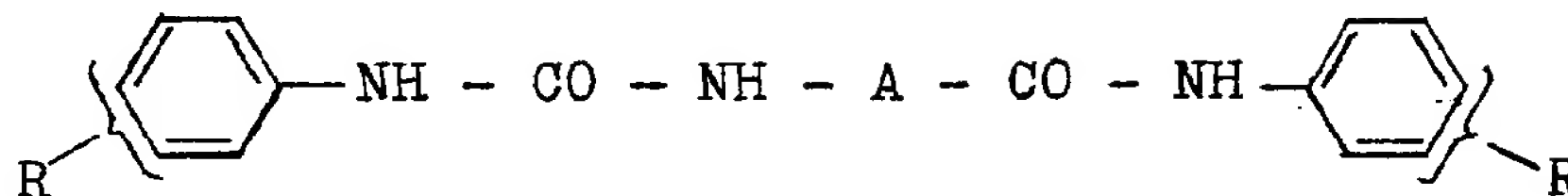
Tabelle II (Fortsetzung)

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung				
		Leukämie		Typus	Solide Krebsarten	
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Ueberlebens- zeit %			Dosis i.p. mg/kg/Tag
20	6,9	15	277			
21	6,9	7,5	219			
22	5,6	9	205			
23	6,0	50	157			
24	5,9	31	286			
25	6,5	8	286			
26	5,6	18	202			
27		120	205			
30	6,1					
31	6,5					
32	4,7					
33	5,0	250	151			
34	6,2					
35	5,7					
36	5,4					

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung				
		Leukämie		Solide Krebsarten		
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Ueberlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtsre- duktion %
37	5,2					
38	4,9					
39	5,1					
40	5,3					
41	5,1					
42	6,2					
47	6,8					
48	6,3					
49	6,3					
50	5,7					
51	6,7					
52	5,4					
53	6,1	5	148			
54	6,3					
55	6,6					
56	6,5					

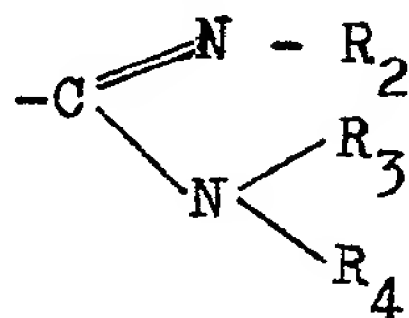
PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung mehrbasischer Verbindungen der Formel:

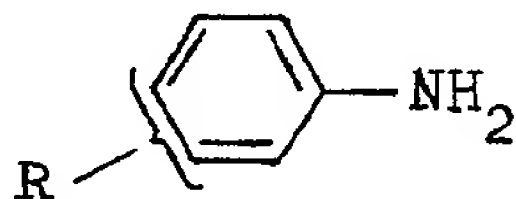


oder von Säure-Additionssalzen davon, worin A Phenyl-, R_1 -substituiertes Phenyl-, Phenylamino oder R_1 -substituiertes Phenylamino bedeutet; R_1 Halogen, Amino, Nitro, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyl-

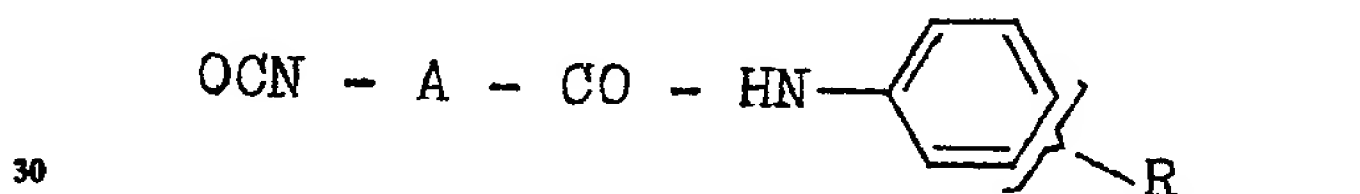
amino oder Aminocarbonyl darstellt; die Reste R direkt oder über das Zwischenglied -NH- mit dem Kern verknüpfte basische Gruppen der Formel:



darstellen, in welchen R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkoxyalkylgruppen oder gerade oder verzweigte Alkylgruppen mit höchstens 7 C-Atomen bedeuten, oder zusammen eine Di- oder Trimethylengruppe bilden, worin einzelne Wasserstoffatome durch Alkylgruppen mit zusammen höchstens 6 C-Atomen ersetzt sein können, und R_4 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit höchstens 6 C-Atomen bedeutet; dadurch gekennzeichnet, dass man ein Amin der Formel:



worin R die genannte Bedeutung hat, mit einem Isocyanat der Formel:



worin R und A die genannte Bedeutung haben, umgesetzt und das Reaktionsprodukt als freie Base oder in Form eines Säure-Additionssalzes gewinnt.

Dr. A. Wander AG

Anmerkung des Eidg. Amtes für geistiges Eigentum:

Sollten Teile der Beschreibung mit der im Patentanspruch gegebenen Definition der Erfindung nicht in Einklang stehen, so sei daran erinnert, dass gemäss Art. 51 des Patentgesetzes der Patentanspruch für den sachlichen Geltungsbereich des Patentbesitzes massgebend ist.